DE3141498

Publication Title:

Pharmaceutical containing kallikrein and process for its preparation

Abstract:

Abstract of DE3141498

The present invention relates to pharmaceuticals which contain 79 to 99.7% by weight of lactose and, where appropriate, ancillary substances customarily used in the formulation of pharmaceuticals, and to a process for the stabilisation of kallikrein in which kallikrein and lactose are dissolved in water or a water/solvent mixture, where appropriate with the addition of phosphate as buffer, and subsequently the resulting solution is freeze- or spray-dried. Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Courtesy of http://v3.espacenet.com

® BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

© Offenlegungsschrift© DE 3141498 A1

(5) Int. Cl. ³: C 12 N 9/96 A 61 K 37/553



DEUTSCHES PATENTAMT

- ② Aktenzeichen:
- 2 Anmeldetag:
- Offenlegungstag:

P 31 41 498.2

20. 10. 81

28. 4.83

Anmelder:

Bayer AG, 5090 Leverkusen, DE

② Erfinder:

Luchtenberg, Helmut, Dr., 5300 Bonn, DE; Arens, Alfred, Dipl.-Chem. Dr., 5600 Wuppertal, DE; Kutzbach, Carl, Dipl.-Chem. Dr., 5600 Wuppertal, DE



Arzneimittel enthaltend Kallikrein und Verfahren zu seiner Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft Arzneimittel, die 79 bis 99,7 Gew.-% Lactose sowie ggf. übliche bei der Formulierung von Arzneimitteln verwendete Hilfsstoffe betreffen, sowie ein Verfahren zur Stabilisierung von Kallikrein, wobei Kallikrein und Lactose in Wasser oder einem Wasser-Lösungsmittel-Gemisch, ggf. unter Zusatz von Phosphat als Puffer, aufgelöst und anschließend die erhaltene Lösung gefrler- oder sprühgetrocknet wird.

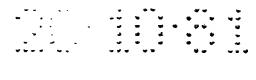
Patentansprüche

5

10

15

- Arzneimittel enthaltend Kallikrein und 99,7 bis
 79 Gew.-% Lactose sowie gegebenenfalls übliche bei der Formulierung von Arzneimitteln verwendete Hilfsstoffe.
- 2. Arzneimittel nach Anspruch 1, enthaltend Phosphat als Puffer.
- 3. Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2, enthaltend Mono- und/oder Diphosphate in Mengen von 0,05 bis 0,5 mg/100 Kallikrein-Einheiten.
 - 4. Verfahren zur Stabilisierung von Kallikrein, dadurch gekennzeichnet, daß man Kallikrein und Lactose
 in Wasser oder in einem Wasser-Lösungsmittel-Gemisch,
 gegebenenfalls unter Zusatz von Phosphat als Puffer,
 auflöst und anschließend die erhaltene Lösung gefrier- oder sprühtrocknet.
 - 5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man die Lösung vor der Trocknung sterilfiltriert.
- 20 6. Kallikrein stabilisiert durch einen Zusatz von Lactose.
 - 7. Verwendung von Kallikrein und 99,7 bis 79 Gew.-% Lactose sowie gegebenenfalls übliche Hilfsstoffe



- x=2-

bei der Herstellung von Arzneimitteln.

8. Verwendung von Lactose zur Stabilisierung von Kallikrein. 3-

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

5090 Leverkusen, Bayerwerk

Zentralbereich Patente, Marken und Lizenzen Je-by-c

19. Okt. 1981

Arzneimittel enthaltend Kallikrein und Verfahren zu seiner Herstellung

Die Erfindung betrifft Arzneimittel enthaltend Kallikrein, stabilisiertes Kallikrein und Verfahren zu deren Herstellung.

- Es ist bekannt, hochwirksame Enzyme durch trockene

 Mischung mit inerten Hilfsstoffen in eine für pharmazeutische Zwecke handhabbare Verdünnung zu bringen,
 dabei treten jedoch Nachteile auf, die insbesondere
 die Homogenität der so hergestellten Mischungen betreffen.
- Es ist ebenfalls bekannt, enzymhaltige Lösungen mit inerten Hilfsstoffen in Kaltgase einzusprühen, die ausgefrorenen Tröpfchen einem Vakuum auszusetzen und auf diese Weise solche Enzyme in Mischung mit dem inerten Hilfsstoffen zu trocknen. Diese Verfahren sind jedoch für pharmazeutische Zwecke nicht einsetzbar, da das Produkt mit dem Kühlmittel in Berührung kommt und sich daraus Reinheitsprobleme ergeben können. Zum anderen ist ein derart aufwendiges

Le A 20 590

Verfahren für pharmazeutische Zwecke unwirtschaftlich.

Schließlich wird in der DE-AS 2 140 747 ein Verfahren zum Mischen von festen biologischen Stoffen mit anderen festen Stoffen beschrieben. Der biologische Stoff wird dabei zusammen mit einem zur Trockne sublimierbaren Zucker in einem wäßrigen Lösungsmittel aufgelöst. Anschließend erfolgt eine Gefriertrocknung der so erhaltenen Lösung.

Es wurde nun gefunden, daß man hochwirksames Kalli10 krein durch gemeinsames Auflösen mit Lactose in Wasser
oder in einem Wasser-Lösungsmittel-Gemisch, gegebenenfalls
unter Zusatz eines Puffers, und anschließendes Gefrier- oder Sprühtrocknen stabilisieren und in
hohe Verdünnungen bringen kann.

Demgemäß betrifft die Erfindung Arzneimittel enthaltend Kallikrein und Lactose sowie gegebenenfalls Phosphat als Puffer und gegebenenfalls übliche bei der Formulierung von Arzneimittel verwendete Hilfsstoffe.

Puffer, vorzugsweise Phosphate, können in der Mischung
in Mengen von 0,1 bis 2 Gew.-% enthalten sein. Bevorzugt
werden Natriummono- und/oder -diphosphat in Mengen von
0,05 bis 0,5 mg/100 KE eingesetzt.

Lactose liegt in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln in einer wesentlich höheren Konzentration als das Kallikrein vor. Bevorzugt enthalten die Arzneimittel 79 bis 99,7 Gew.-% Lactose und 0,2 bis 20 Gew.-% Kallikrein sowie gegebenenfalls 0,1 - 2 Gew.-% eines Puffers, vorzugsweise Phosphat.

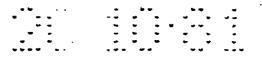
Le A 20 590

Das Mengenverhältnis von Lactose zu Kallikrein liegt bevorzugt zwischen 15 bis 25 Kallikreineinheiten (KE) pro mg Mischung. Lactose wird besonders bevorzugt in Konzentrationen von 85 bis 99 Gew.-%, bezogen auf das 5 Kallikrein eingesetzt.

Das gefrier- oder sprühgetrocknete Produkt wird gesiebt und kann aufgrund des hohen Verdünnungsgrades leicht zu verschiedenen pharmazeutischen Produkten, besonders bevorzugt zu Tabletten, weiterverarbeitet werden. Durch den speziellen Einsatz von Lactose wird die enzymatische Aktivität des Kallikreins über einen langen Zeitraum stabilisiert. Der Gehaltsabfall des Produktes ist um den Faktor 10 besser im Vergleich zum reinen Kallikrein bei Lagerung unter vergleichbaren Bedingungen (siehe

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Stabilisierung von Kallikrein, das darin
besteht, Kallikrein und Lactose in Wasser oder
in einem Wasser-Lösungsmittel-Gemisch, gegebenen20 falls unter Zusatz von Phosphat als Puffer, aufzulösen
und anschließend die erhaltene Lösung gegebenenfalls nach
Sterilfiltration gefrier- oder sprühzutrocknen.

Ferner ist die Verwendung von Kallikrein mit 99,7 bis
79 Gew.-% Lactose sowie gegebenenfalls übliche Hilfs25 stoffe bei der Herstellung von Arzneimitteln und die Verwendung von Lactose zur Stabilisierung von Kallikrein
noch Gegenstand der Erfindung.



-4-6-

In der Figur ist die Abnahme der enzymatischen Aktivität bei einer Lagerungstemperatur von 65°C, bezogen auf den Anfangsgehalt in %, (Ordinate) gegen die Zeit in Tagen (Abszisse) aufgetragen. Es bedeuten darin:

Kurve 1: Kallikrein (+ ggf. Puffer) + Lactose (13,3 KE/mg)

Kurve 2: Reinkallikrein + Lactose (10,5 KE/mg)

Kurve 3: Kallikrein (121,1 KE/mg)

Kurve 4: Reinkallikrein (743 KE/mg)

Das erfindungsgemäße Verfahren hat den Vorteil, daß
hiermit besonders homogene, feste Mischungen aus
Kallikrein und Zucker herzustellen sind. Ein weiterer
Vorteil liegt darin, daß mit dem erfindungsgemäßen
Verfahren Kallikreine unterschiedlicher enzymatischer
Aktivitäten auf einen konstanten Gehalt eingestellt
werden können, was die Weiterverarbeitung zu pharmazeutischen Darreichungsformen wesentlich erleichtert.

Die kallikreinhaltigen Mischungen können in einem entsprechend der notwendigen Dosierung und des genauen Gehaltes erforderlichen Mengenanteil zu einem pharmazeutischen Granulat gemischt und diese Mischung anschließend zu Tabletten verpreßt werden

Die kallikreinhaltige Mischung kann auch in sterilisiertem Wasser gelöst und in einer erforderlichen
Menge in sterilisierten Ampullen gefriergetrocknet
werden. Die Ampullen werden nach erfolgter Trocknung
zugeschmolzen.

Le A 20 590

20

25

Beispiel 1

Es wird Kallikrein Wirkstoff eingesetzt mit einer enzymatischen Aktivität von 50 - 1400 KE/mg. Eine Menge entsprechend der gewünschten Verdünnung wird 5 in Wasser gelöst (z.B. 17 Mio KE in 1 1 Wasser). Diese Lösung wird mit einer erkalteten wäßrigen Lösung von ca. 0,8 kg Lactose und 8,5 g Na_2HPO_4 in 3 1 Wasser gemischt. Die vereinigten Lösungen werden durch ein Membranfilter steril filtriert, anschließend tiefgefroren und unter den üblichen Bedingungen in einem Ge-10 friertrockner über einen Zeitraum von ca. 42 Stunden getrocknet, wobei die Temperatur des Produktes -14°C nicht übersteigt. Die Endtrocknung erfolgt bei Raumtemperatur. Die Produkttemperatur wird mit einem Thermistor überwacht und entsprechend geregelt. Nach Beendigung 15 der Trocknung wird das Produkt durch ein Sieb mit 0,8 mm lichter Maschenweite gesiebt und in luftund feuchtigkeitsdichte Behälter verpackt.

Beispiel 2

Der oben beschriebene Kallikrein - Lactose - Puffer-Lösung wird 1 g Dinatriumethylendiamidtetraacetat zugesetzt.

Die Lösung wird in einen Sprühturm gesprüht mit 120°C Zulufttemperatur. Die Produkttemperatur beträgt maximal 60°C. Die Vorlage hinter dem Luftabscheider wird kontinuierlich gewechselt und das Produkt rasch abgekühlt.

Leérseite

Nummer: Int. Cl.³: Anmeldeteg: Offenlegungstag:

3141433 © 12N 9/23 20. Oktober 1981 28. April 1983 1/1

